

materia

Síntese Asimétrica

unidade didáctica **1**

Síntese estereoselectiva e asimétrica: conceptos xerais

Moisés Gulías Costa

Departamento de Química Orgánica

Facultade de Química



VICERREITORÍA DE ESTUDANTES,
CULTURA E FORMACIÓN CONTINUA



unidade didáctica 1

Síntese estereoselectiva e asimétrica: conceptos xerais

Moisés Gulías Costa
Departamento de Química Orgánica
Facultade de Química



Copyright © Universidade de Santiago de Compostela, 2012

Deseño

Unidixital

Edita

Vicerreitoría de Estudantes,
Cultura e Formación Continua
da Universidade de Santiago de Compostela
Servizo de Publicacións
da Universidade de Santiago de Compostela

Imprime

Unidixital

Servizo de Edición Dixital da
Universidade de Santiago de Compostela

Dep. Legal: C 1132-2012

ISBN 978-84-9887-906-3

ADVERTENCIA LEGAL: reservados todos os dereitos.
Queda prohibida a duplicación, total ou parcial desta
obra, en calquera forma ou por calquera medio (elec-
trónico, mecánico, gravación, fotocopia ou outros) sen
consentimento expreso por escrito dos editores.

MATERIA: Síntese Asimétrica
TITULACIÓN: Licenciatura en Química
PROGRAMA XERAL DO CURSO
Localización da presente unidade didáctica

Bloque I. Introducción.

Unidade I. Síntese estereoselectiva e asimétrica: conceptos xerais.

A importancia da síntese asimétrica na industria química e na sociedade
Técnicas de separación de compostos quirais
Principais estratexias para a síntese asimétrica
Síntese estereoselectiva e asimétrica: conceptos xerais.

Unidade II. Métodos de determinación de excesos enantioméricos

Unidade III. Métodos de asignación da estereoquímica absoluta e relativa.

Bloque II. Síntese asimétrica estequiométrica.

Unidade IV. Adicións a compostos carbonílicos e relacionados.

Unidade V. Reaccións de enolatos

Unidade VI. Reaccións pericíclicas

Unidade VII. Reaccións de alquenos.

Unidade VIII. Reaccións radicalarias.

Unidade IX. Uso de produtos de partida quirais

Bloque III. Síntese asimétrica catalítica.

Unidade X. Reaccións de hidroxenación.

Unidade XI. Reaccións de formación de enlaces carbono-heteroátomo e carbono-carbono catalizadas por metais.

Unidade XII. Uso de enzimas en síntese asimétrica.

ÍNDICE

Presentación	7
Os obxectivos	7
A metodoloxía	8
Os contidos	8
1. A importancia da síntese asimétrica na industria química e na sociedade	8
2. Métodos para obter compostos quirais enantiomericamente puros	10
2.1. Separación de enantiómeros	10
2.2. Síntese de compostos enantiomericamente puros	12
Actividades propostas	14
A posta en práctica desta UD / Avaliación da UD	14
Anexos	
Anexo 1	15
Bibliografía	17

PRESENTACIÓN

A *Síntese Asimétrica* é unha materia optativa incluída no 5º curso da titulación de Licenciatura en Química.

Destinatarios

A materia está orientada ao alumnado do 5º curso orientados á área de Química Orgánica. Son grupos reducidos de entre 5 e 15 alumnos.

Duración e localización

A duración da materia será de 45 sesións de 1h (4,5 créditos). Esta unidade didáctica ten unha duración de 6 sesións.

Xustificación

Esta unidade didáctica ten o obxectivo de promover o interese do alumno sobre a materia e facilitar a posterior adquisición de coñecementos ó facer fincapé na importancia da síntese asimétrica hoxe en día e facendo un repaso dos conceptos fundamentais acerca do tema adquiridos en cursos anteriores.

OS OBXECTIVOS

Os obxectivos fundamentais da materia son:

- Utilizar a terminoloxía específica utilizada nas reaccións de síntese asimétrica
- Recoñecer os métodos habituais para a síntese de compostos quirais.
- Deducir os produtos maioritarios das reaccións asimétricas propostas na materia.
- Identificar as necesidades de indución quiral para a síntese dunha molécula.

Os obxectivos da unidade didáctica son:

- Comprender a importancia dos contidos da materia de síntese asimétrica no contexto da química orgánica.
- Identificar os distintos tipos de isómeros posibles dunha molécula e as consecuencias físico-químicas derivadas.
- Utilizar a terminoloxía específica de síntese asimétrica.

- Recoñecer os principais métodos de síntese asimétrica (que se desenvolverán nas unidades didácticas posteriores).

OS PRINCIPIOS METODOLÓXICOS

Combinarase a exposición maxistral dos contidos teóricos con traballo individual do alumnado. Utilizaranse diapositivas dixitais como principal recurso didáctico. É moi importante reforzar visualmente as explicacións coa visualización da estrutura das moléculas que se están a explicar. Ocasionalmente tamén se empregarán modelos moleculares como axuda.

Formularanse cuestións que supoñan unha confrontación coas ideas previas do alumnado. Isto é particularmente relevante nesta unidade didáctica para coñecer o nivel previo do alumnado. Moitos dos obxectivos desta unidade inicial serán reforzados repetidamente ó longo do curso con exercicios.

Porase a disposición do alumnado un material complementario (ver anexo I) coas definicións que se repetirán ó longo da materia.

OS CONTIDOS BÁSICOS

1. A importancia da síntese asimétrica na industria química e na sociedade

A importancia da síntese asimétrica na industria farmacéutica é cada vez maior. Esta importancia pode ser apreciada con algunhas cifras sinxelas: no ano 2004 o valor as vendas dos compostos quirais superou o valor de 349.000.000.000 dólares. Valor que de seguro se viu incrementado nos últimos anos. O valor das vendas de produtos agroquímicos quirais tamén alcanzou cifras elevadas do redor 20.000.000.000 dólares no mesmo ano.

Así, algúns dos fármacos máis vendidos no mundo son compostos quirais. Por exemplo o Lipitor –que diminúe o nivel de colesterol–foi o nº 1 de vendas no mundo no ano 2006 (14.346.000.000 dólares en vendas). A Fluticasona que forma parte do principio activo do Advair para o tratamento do asma, foi o segundo no mesmo ano. Clopidogrel, un axente antiplaquetario, era o número 3 e o Valsartan, que diminúe a presión arterial, o número 9. Todas estas moléculas teñen centros quirais na súa estrutura e son utilizados en forma enantiomericamente pura.

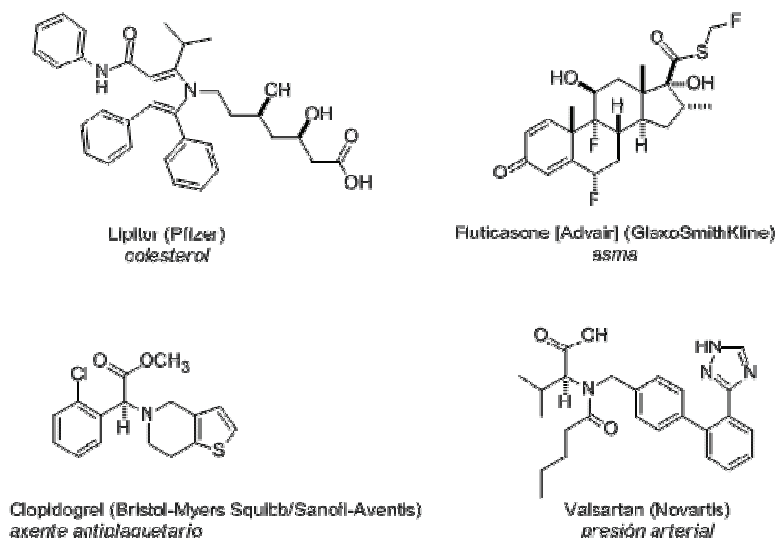


Figura 1. Fármacos quirais máis vendidos no mundo no ano 2006.

E é que actualmente a maior parte dos compostos aprobados como fármacos son moléculas quirais e están en forma enantiomericamentepura. Só un poucos fármacos son actualmente empregados na súa forma racémica. E isto é así porque os enantiómeros, que teñen as mesmas propiedades físicas –a excepción da súa interacción coa luz polarizada-, poden ter diferente actividade biolóxica. Por exemplo o (*R*)-(+)-Propanolol é un β -bloqueante que se usa no tratamento de enfermidades cardíacas mentres que o enantiómero (*S*)-(-)-Propanolol é un contraceptivo.

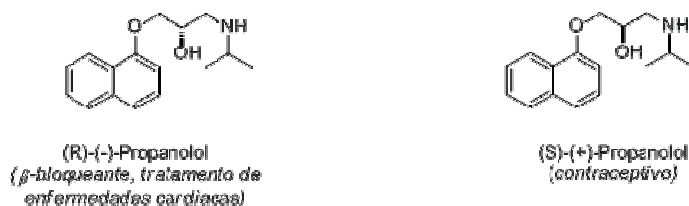


Figura 2. Propiedades biolóxicas dos enantiómeros do Propanolol.

Así tamén mentres que o (*1R*, *3R*, *1'S*)-Deltametrin é un insecticida, o seu enantiómero é inactivo.

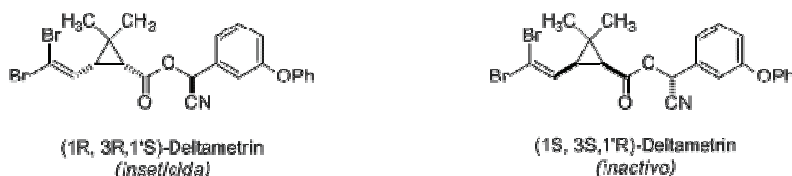


Figura 3. Propiedades biolóxicas dos enantiómeros do Deltametrin.

De maneira similar mentres que o (R)-Fluazifop-butyl é un coñecido herbicida, o seu enantiómero tamén é un composto inactivo.



Figura 4. Propiedades biolóxicas dos enantiómerosdo Fluazifop-butyl.

Outro exemplo é o do Paclobutrazol. Mentres que o enantiómero (2R, 3R) é un funxicida, o enantiómero (2S, 3S) regula o crecemento das plantas.



Figura 5. Propiedades biolóxicas dos enantiómerosdo Paclobutrazol

2. Métodos para obter compostos quirais enantiomericamente puros

Hai dous métodos fundamentais para a obtención de compostos enantiomericamente enriquecidos ou puros: a separación dunha mestura racémica ou a síntese enantioselectiva.

2.1. Separación de enantiómeros

A pesar dos enormes avances en síntese asimétrica o principal método para a obtención de compostos enantiopuros é a separación de mesturas racémicas.

Os enantiómeros teñen as mesmas propiedades físicas excepto a interacción coa luz polarizada nun plano. En consecuencia non é posible separalos mediante as técnicas habituais como a destilación (teñen o mesmo punto de ebulición) ou a cromatografía en sílice (xa que son atraídos da mesma maneira pola fase estacionaria). Tampouco poden ser recristalizados xa que teñen as mesmas propiedades de solubilidade nas sustancias. Non obstante, existen algunhas técnicas para poder facer esta separación dos enantiómeros.

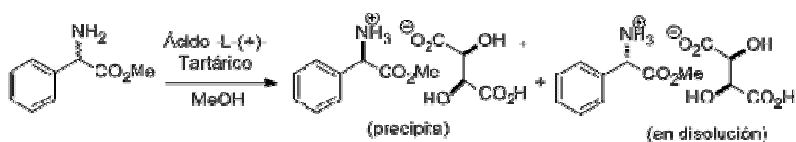
1) *Cristalización preferencial*

Foi Louis Pasteur o primeiro en levar a cabo unha resolución quiral. Tras observar cuns cristais do ácido tartárico cristalizaban cunha orientación e

outros coa oposta separou manualmente os cristais cunhas pinzas e con axuda do microscopio. Desafortunadamente só unha pequena cantidade de todos os racematos cristalizan como mesturas de cristais enantiomericamente puros que poden ser separados manualmente, aínda que é un método que continúa a ser utilizado particularmente en gran escala.

2) Cristalización de sales diastereoméricas

A cristalización de sales diastereoméricas é o método preferido en procesos industriais para a resolución de enantiómeros dunha mestura racémica. Este proceso, xeralmente baseado en sinxelos equilibrios ácido-base, implica a conversión dos enantiómeros en sales diastereoméricas por acción dun axente de resolución. Os sales diastereoméricos teñen distintas propiedades físicas, entre elas a solubilidade, e poden separarse por cristalización. Nunha etapa posterior rexeranse os enantiómeros e recupérase o axente de resolución para a súa reutilización.



Ecuación 1. Resolución clásica da feniletanamina con ácido tartárico.

3) Cromatografía quiral

Aínda que os enantiómeros non poden ser separados mediante a cromatografía en sílice habitual, os enantiómeros si poden ser separados cunha columna quiral. Esta fase estacionaria quiral obtense por reacción cunha molécula quiral. Desta maneira un enantiómero será máis retido na columna que o outro. Desafortunadamente a columna quiral de sílice é moito máis cara cás columnas estándar o cal limita a súa aplicabilidade en gran escala.

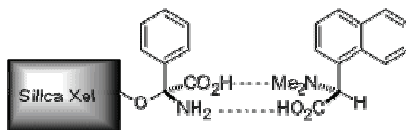
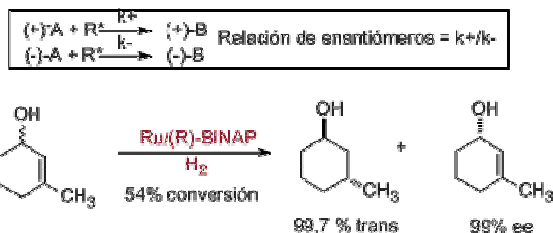


Figura 6. Exemplo de interacción nunha columna quiral.

4) Resolución cinética química

A separación de racematos por resolución cinética baséase na diferenza de velocidades en que reaccionan os dous enantiómeros do racemato cun

reactivo quiral ou un ambiente quiral. Se a diferenza é suficientemente grande os enantiómeros poden ser separados convertendo só un deles, mentres que o outro, o desexado, permanece inalterado. Como esta técnica está baseada nas diferentes velocidades de reacción, é chamada resolución cinética. Este proceso ten, ó igual que no caso dos sales diastereoméricos, o inconveniente que o enantiómero só se poder obter nun rendemento máximo do 50% (salvo que sexa unha resolución cinética dinámica).



Ecuación 2. Resolución cinética mediante unha reacción de hidroxenación enantioselectiva.

5) Resolución cinética enzimática

Un caso especial de resolución cinética é a resolución bioquímica de racematos por conversión estereoselectiva dun dos enantiómeros noutro composto catalizada por un enzima.

A maioría dos enzimas recoñecen moléculas quirais para realizar as reaccións conseguíntes. En consecuencia microorganismos escollidos adecuadamente poden ser usados para metabolizar un dos enatiómeros da mestura racémica mentres que o outro permanece inalterado. Desta maneira despois do tratamento cos enzimas os compostos poden ser separados por os métodos de separación habituais. O uso de enzimas presenta numerosas vantaxes xa que as reacción catalizadas por enzimas se producen en elevadas enantioselectividades e teñen lugar en condición suaves.



Ecuación 3. Resolución cinética enzimática.

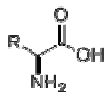
2.2. Síntese de compostos enantiomericamentepuros

Outra maneira de obter os compostos enantiomericamente enriquecidos ou puros e mediante a síntese coa utilización de procesos de transferencia de quiralidade dende un composto enantiopuro a un substrato proquiral. Vexamos os principais métodos.

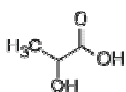
1) “Chiralpools”

Unha maneira de preparar compostos enantiomericamente puros é partir de compostos naturais ou industriais máis sinxelos e fáciles de adquirir que son dispoñibles en grandes cantidades e que xa están en forma enantiomericamente pura. É o que se coñecen na literatura como “chiralpools”. Hai moitos tipos de “chiralpools”. Os máis habituais son α -aminoácidos, hidróxiácidos, azucres, terpenos, alcaloides e outras moléculas naturais.

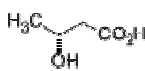
α -Aminoácidos



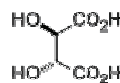
Hidróxiácidos



(S)- e (R)-Láctico

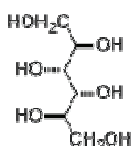


(R)-3-Hidroxibutírico



(L)-(+)-Ácido tartárico

Azucres

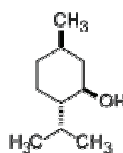


D-Manitol

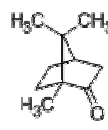


D-Glucosa

Terpenos

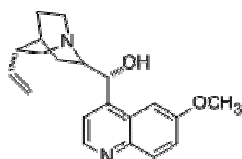


(-)-Mentol



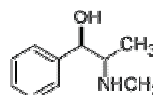
(+)-Alcanfor

Alcaloides



Quirina

Outras



Efedrina

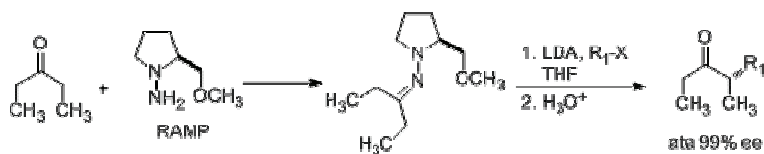
Figura 7. Exemplos de “chiralpools” para síntese asimétrica.

2) Reacción enantioselectivas dun reactivo quiral cun composto proquiral

Outra maneira e mediante o uso de compostos proquirais que, en reacción cun axente/reactivo quiral, dan lugar os produtos enantiomericamente enriquecidos. Pódense dividir en dous grandes grupos.

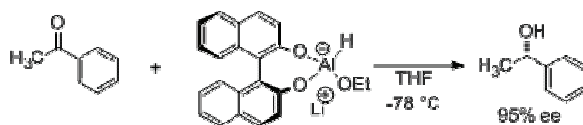
a) Reaccións estequiométricas. Reacción nas que o reactivo quiral é usado en cantidades estequiométricas (> 1 equivalente). Neste caso existen dúas grandes posibilidades.

Nuns casos o reactivo/axente únese covalentemente co substrato para unha posterior reacción de tal maneira que se xeran diastereoisómeros que despois de hidrólise son enantiómeros.



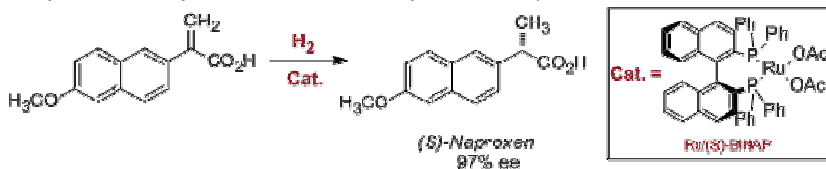
Esquema 1. Alquilación quiral da 3-pentanona usando RAMP como auxiliar quiral.

A outra posibilidade é que o reactivo únase de maneira non-covalente co substrato.



Ecuación 4. Redución da benzofenona cun axente estequiométrico quiral.

b) Reaccións catalíticas no que o reactivo é usado en cantidades catalíticas (< 1 equivalente; tipicamente < 0.05 equivalentes).



Ecuación 5. Hidroxenación catalítica enantioselectiva.

En resumo: a síntese asimétrica –a síntese de compostos enantio puros– ten unha importancia fundamental dentro da síntese orgánica e da industria farmacéutica. Os métodos máis habituais para a obtención de compostos enantio puros son a separación de mesturas racémicas e a síntese enantioselectiva.

AVALIACIÓN DA UNIDADE DIDÁCTICA

- Haberá unha avaliación continua ó longo do curso na resolución de exercicios propostos de cada unidade no que se aplicará a nomenclatura e conceptos básicos utilizados nesta unidade.
- Haberá unha avaliación final no exame de fin de curso.

Anexo 1. Definicións

Quiralidade é a propiedade dunha molécula de ser diferente da súa imaxe no espello. As causas desa quiralidade son os centros estereoxénicos (carbonos asimétricos) ou os eixos estereoxénicos.

Un átomo de carbono unido a catro grupos diferentes é un **centro quiral**. (Ás veces, chamase carbono quiral, cando é necesario distinguilo dun nitróxeno quiral, fósforo quiral, etc.). A maior parte das moléculas cun centro quiral son quirais, pero non todas.

Os **isómeros** son certos compostos químicos que teñen con igual fórmula molecular (fórmula química non desenvolvida) é dicir, iguais proporcións relativas dos átomos que conforman a súa molécula, pero presentan estruturas moleculares distintas e, por isto, diferentes propiedades. Clasifícanse en isómeros estruturais e estereoisómeros. Os isómeros estruturais difiren na forma de unión dos seus átomos e clasifícanse en isómeros de cadea, posición e función.

Os **estereoisómeros** son aqueles compostos que teñen fórmulas moleculares idénticas e os seus átomos están conectados da mesma maneira (a mesma forma da cadea; os mesmos grupos funcionais e substituíntes; situados na mesma posición), pero diferéncianse na distinta orientación espacial dos átomos o grupos de átomos. Dentro dos cales podemos considerar dous grandes grupos: os *isómeros conformacionais* e os *isómeros configuracionais*.

Os isómeros conformacionais, **confórmicos** ou **rotámeros** son isómeros que se poden converter uns nos outros por rotación de enlaces e nos que as conformacións diferentes se corresponden a mínimos de enerxía. Son compostos que, na maior parte dos casos, non poden illarse fisicamente, debido á súa facilidade de conversión entre eles. Existen algúns isómeros conformacionais que poden illarse, conservarse e estudarse facilmente e son chamados atropisómeros.

Os isómeros configuracionais, que só se poden converter uns nos outros mediante a rotura de enlaces, e son os que normalmente se identifican como estereoisómeros, pódense dividir en dous grandes grupos: diastereoisómeros e enantiómeros.

Os **diastereoisómeros** son unha clase de estereoisómeros tales que non son superpoñíbles pero á vez tampouco son imaxes especulares un doutros (non son enantiómeros). Os diastereoisómeros son compostos con máis dun centro estereoxénico e o menos un deles diferente.

Entre os diastereoisómeros inclúense os compostos meso, os isómeros *E-Z*, e os isómeros ópticos non enantioméricos. Os diastereoisómeros teñen propiedades químicas similares, posto que son membros da mesma familia,

pero as súas propiedades non son idénticas. Polo tanto, os diastereoisómeros teñen distintos puntos de fusión e de ebulición, solubilidades en un disolvente determinado, índices de refracción, etc. Como consecuencia destas diferenzas poderían separarse por destilación, cristalización fraccionadas; ou por cromatografía.

A estereoisomería *E-Z* está habitualmente ligada á presenza de dobres enlaces C=C porque a rotación arredor do dobre enlace está restrinxida, mantendo os substituíntes posicións fixas respecto ós outros.

Un **composto meso** é aquel que a pesar de conter centros quirais é superpoñible a súa imaxe especular, e polo tanto é ópticamente inactivo. Os compostos meso conteñen un plano de simetría que divida molécula en dous, de tal forma que unha metade é a imaxe especular da outra.

Os **enantiómeros** son estereoisómeros que se relacionan entre si por unha reflexión: son imaxes especulares entre si, e non son superpoñibles. Todos os centros estereoxénicos ou estereocentros dun dos isómeros teñen a configuración oposta no outro. Dos compostos que son enantiómeros entre si teñen as mesmas propiedades físicas, a excepción da dirección na xiran a luz polarizada. Tamén teñen as mesmas propiedades químicas, excepto o modo en que interactúan con diferentes isómeros ópticos doutros compostos ou con contornos quirais.

Unha mestura de partes iguais de enantiómeros denomínase **mesturaracémica**. Unha mestura racémica é ópticamente inactiva: a rotación provocada por unha molécula dun isómero queda cancelada exactamente por unha rotación igual e oposta causada por unha molécula do seu enantiómero. Emprégase o prefixo ± para especificar a natureza racémica da mostra en particular.

O **exceso enantiomérico** (ee) dunha sustancia é unha medida da riqueza enantiomérica dunha mestura, e é un dato indicativo do éxito dunha síntese asimétrica.

$$ee (\%) = 100 \cdot (X_M - X_m) / (X_M + X_m)$$

O uso deste termo é debido principalmente a razón históricas, e actualmente en moitas ocasión prefírese usar o termo de **ratio enantiomérico** (er) onde se indica simplemente a razón entre o enantiómero maioritario e o minoritario.

De igual maneira, para mestura de diastereoisómeros, sóese indicar a ratio diastereomérica (dr).

Quimioselectividade: Cando unha reacción ocorre preferentemente nun grupo funcional sen afectar a outro grupo funcional semellante (aldehído e non cetona).

Rexioselectividade: Reaccións nas que se favorece a formación ou rotura dun enlace nunha dirección respecto a outra e en consecuencia na que podéndose orixinar varios produtos que son rexioisómeros entre si favorece a formación dalgún deles.

Unha **reacción estereoselectiva** é unha reacción na que forman un ou mais elementos de quiralidade (xeralmente centros quirais) nunha molécula e que produce os estereoisómeros (enantiómeros ou diastereoisómeros) en cantidades diferentes. E que se chama comunmente síntese asimétrica. En consecuencia defínese **estereoselectividade** como a formación preferente dun estereoisómero sobre outro. Cando os estereoisómeros son enantiómeros, este fenómeno é chamado **enantioselectividade** e expresado cuantitativamente polo exceso enantiomérico ou ratio enantiomérico. Cando se refire a diastereoisómeros, chámase **diastereoselectividade** e é expresado comunmente a través da ratio diastereomérica.

Mentres que unha **reacción estereoespecífica** é unha reacción na partindo de sustancias de partida que difiren so na súa configuración (por exemplo un enolato *E* ou un *Z*) son convertidos en produtos estereoisoméricos (en enantiómeros ou diastereómeros distintos).

En consecuencia unha **síntese enantioespecífica** pode definirse como unha síntese que comeza cun enantiómero dun substrato quiral, e continúa mediante reaccións diastereoselectivas para crear novos centros estereoxénicos mantendo a pureza enantiomérica da sustancia de partida. Mentres que unha **síntese enantioselectiva** é unha síntese que implica algún paso enantioselectivo sobre un substrato quiral que permite á obtención selectiva dun enantiomérico.

BIBLIOGRAFÍA

- CAMPS GARCÍA, PELAYO, Santiago Vázquez Cruz, Carmen Escolano Mirón (2009): *Química Farmacéutica*, Publicacións i edicions de la Universitat de Barcelona, 2009.
- COLLINS, A. N., G. N. Sheldrake, J. Crosby (EDITORES) (1997): *Chirality in Industry II*
- HARRINGTON, PETER J., Eric Lodewijk (1997): "Twenty years of Naproxentechology". *Organic Process Research and Development*, (1997), 1, 72–76.
- KITAMURA, MASATO, Isamu Kasahara, Kenji Manabe, Ryoji Noyori, Hidemasa Takaya (1988), «Kinetic resolution of racemicallylic alcohols by BINAP-ruthenium(II) catalyzed hydrogenation», *Journal of Organic Chemistry*, (1988), 53, 708.
- KÜRTI, LÁSZLÓ, Barbara Czako (2005): *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Londrés: Elsevier Academic Press.
- NOYORI, R., I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa (1984): «Asymmetric synthesis via axially dissymmetric molecules. 6. Rational designing of efficient chiral reducing agents. Highly enantio selective reduction of aromatic ketones by binaphthol-modified lithium aluminum hydride agents», *Journal of the American Chemical Society* (1984), 106, 6709.

ZIEGLER, F. E., M. R. Becker (1990): «*Total synthesis of (-)-denticulatins A and B: marine polypropionates from Siphonaria denticulata*», *Journal of Organic Chemistry* (1990), 55, 2800.

Citas de recursos en internet

Fármacos máis vendidos (2006):

http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_bestselling_drugs

Compendio de la IUPAC de terminoloxía química (2011): "Goldbook"

<http://goldbook.iupac.org/>



Unha colección orientada a editar materiais docentes de calidade e pensada para apoiar o traballo do profesorado e do alumnado de todas as materias e titulacións da universidade

Impreso en papel 100% reciclado e libre de cloro



SERVIZO DE NORMALIZACIÓN
LINGÜÍSTICA



ISBN 978-84-9887-906-3